

JAP20 Rec'd by PCT 27 JUL 2005

5

Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Induzierung und/oder Beschleunigung einer Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern.

Die fast ausschließlich verwendeten Verfahren zur Generierung von definierten festen Phasen von molekularen Festkörpern beruhen auf der Kristallisation und/oder Ausfällung aus Lösungen, Suspensionen oder Dispersionen. Meist geschieht dies als einer der letzten Reinigungsschritte nach der Synthese der entsprechenden Verbindungen. Häufig werden aber auch gezielt die Kristallisationsbedingungen/Fällungsbedingungen variiert, um bestimmte polymorphe Modifikationen oder amorphe Phasen der eingesetzten Verbindungen in reiner Phase oder als Mischungen verschiedener Phasen herzustellen.

Als Phasen sollen hier nicht nur polymorphe Modifikationen einer chemischen Verbindung verstanden werden, vielmehr sind auch Pseudopolymorphe (Solvate, Hydrate), Addukte, Komplexe, Salze, Co-Kristalle umfaßt, die in verschiedenen Phasen vorliegen können.

Es ist weiterhin bekannt, daß Phasenumwandlungen durch thermische und/oder mechanische Bedingungen beeinflußt werden können. Beispielsweise wird gezielt nach metastabilen Phasen unter definierten thermischen Bedingungen gesucht, wie z.B. in stark unterkühlten Schmelzen oder durch wiederholtes Aufschmelzen und Abkühlen. Diese Verfahren finden lediglich im Mikromaßstab ihre Anwendung und sind daher bisher eher von wissenschaftlichem Interesse.

Aus der Literatur ist bekannt, daß gerade bei der Herstellung von Arzneimitteln immer wieder partielle Phasenumwandlungen bei der Formulierung der Wirk- und Hilfsstoffe beobachtet werden. Besonders bei der Konfektionierung der Wirkstoffe werden beispielsweise partielle Phasenumwandlungen beklagt. Dies ist insbesondere der Fall, wenn die Phasenumwandlung ungewollt und/oder nur partiell erfolgt. Besonders problematisch sind Phasenumwandlungen, wenn die Produktspezifikation unbeabsichtigt verändert wird und die Verarbeitbarkeit,

Bioverfügbarkeit etc. der entsprechenden Verbindungen ungünstig beeinflußt werden.

Die Herstellung stabiler fester Phasen molekularer Verbindungen ist aus verschiedenen Gründen von großer Bedeutung. Denn unterschiedliche  
5 Kristallformen besitzen unterschiedliche physikalische, chemische und biologische Eigenschaften. So können sich beispielsweise die thermischen Eigenschaften (Schmelzpunkt, Zersetzungstemperatur), die Löslichkeit, die Stabilität, das Mahlverhalten, die Kompressibilität, die Bioverfügbarkeit, die Dichte, die optischen Eigenschaften (NLO-Eigenschaften, Farbe, Fluoreszenz), magnetische  
10 Eigenschaften, das chemische Reaktionsverhalten und z.B. die Hydrolysegeschwindigkeit deutlich voneinander unterscheiden.

Bisher erfolgte die Herstellung molekularer Festkörper (molekularer kristalliner oder amorpher Phasen) fast ausschließlich über den Weg der Kristallisation und/oder der Ausfällung aus Lösungen, Suspensionen, Dispersion, Lösungsmittelmischungen  
15 oder Mischungen dieser sowie durch Lyophilisation. Ein großer Nachteil dieser Verfahren, gerade im großtechnischen Bereich, ist, daß große Mengen an Lösungsmitteln bei den Prozessen anfallen. Weiterhin werden sehr häufig Kristallsolvate oder Solvataddukte gebildet, die die Einsetzbarkeit der Verbindungen beschränken können. Besonders im Bereich der Arzneimittel-  
20 industrie besteht ein Interesse daran, Wirkstoffe und Hilfsstoffe stabil und lösungsmittelfrei herzustellen.

Für die Arzneimittelindustrie ist die Herstellung stabiler Phasen besonders relevant, um reproduzierbare, dauerhafte Produktspezifikationen zu gewährleisten.

Auch in der Lebensmittel- und Farbenindustrie besteht ein Bedarf an stabilen,  
25 umweltfreundlichen, lösungsmittelfreien und bevorzugt verlustfreien Prozessen zur Herstellung molekularer kristalliner Phasen der jeweiligen Verbindungen; besonders zur Herstellung stabiler molekularer Phasen.

Aus gesundheitlichen, wirtschaftlichen sowie aus Gründen des Umweltschutzes besteht daher ein Bedarf an einem breit anwendbaren, stabilen Verfahren, welches  
30 zur Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern geeignet ist.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Phasenumwandlung von molekularen Festkörpern zur Verfügung zu stellen, das die gezielte Umwandlung des Festkörpers in eine andere feste kristalline Phase erlaubt.

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß ein Verfahren zur Induzierung und/oder Beschleunigung wenigstens einer Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern, das dadurch gekennzeichnet ist, dass der molekulare Festkörper einer tribochemischen Behandlung unterworfen wird

10 Überraschenderweise wurde festgestellt, dass durch tribochemische Behandlung der Festkörper eine Phasenumwandlung induziert und/oder beschleunigt werden kann. Diese Phasenumwandlung erfolgt während der tribochemischen Behandlung, weitere Schritte oder weitere Behandlungen der Festkörper sind nicht erforderlich.

15 Tribochemische Methoden umfassen insbesondere das Hoch-Energie-Mahlen und das Reaktiv-Mahlen. Den genannten Verfahren aus dem Bereich der tribochemischen Methoden ist gemeinsam, daß sie im Wesentlichen mit der Übertragung sehr hoher mechanischer Energien insbesondere in Form hoher kinetischer Energien arbeiten. Sie werden als Prozesse, die mit der Übertragung hoher kinetischer Energie arbeiten (high kinetic processing, HKP), zusammengefasst.

20 Als „molekulare Festkörper“ sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere kristalline molekulare Festkörper, amorphe molekulare Festkörper, glasartige molekulare Festkörper, feste Lösungen, flüssigkristalline molekulare Festkörper sowie Mischungen dieser als auch pastös oder hochviskos vorliegende molekulare Verbindungen zu verstehen. Bevorzugt sind enthalten die Festkörper organische Verbindungen sowie ihre Salze oder bestehen daraus.

25 Als Phase soll nicht nur die Phase einer Verbindung verstanden werden, vielmehr sind insbesondere auch Phasen der Pseudopolymorphe (Solvate, Hydrate), Addukte, Komplexe, Salze, Co-Kristalle umfaßt, die wiederum in verschiedenen Phasen vorliegen können.

30 Als „Phase“ soll der Zustand der molekularen Festkörper verstanden werden, in dem er bezüglich der Zusammensetzung und bezüglich des physikalischen Zustandes gleichförmig ist.

Insbesondere sind als Phasen polymorphe Phasen von molekularen Verbindungen, Mesphasen, amorphe, glasartige, rotatorische, nematische, amektische, cholestrische, discotische, lyotrope Phasen molekularer Verbindungen gemeint, die sowohl fest als auch pastös, hochviskos oder flüssigkristallin vorliegen können.

- 5 Die molekularen Festkörper bestehen bevorzugt aus reinen Phasen. Diese Phasen weisen vorzugsweise eine Reinheit oberhalb 90% auf. Als eine im Wesentlichen reine Phase soll eine Phase mit einer Reinheit von größer 80% verstanden werden.

Weiterhin wird insbesondere ein Verfahren zur Verfügung gestellt, welches eine Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern mittels Übertragung hoher mechanischer Energien induziert und/oder beschleunigt, insbesondere durch Übertragung hoher kinetischer Energien. Die Übertragung der mechanischen Energie erfolgt beispielsweise über hohe Schlagenergien durch erreichte Beschleunigungen der Mahlkörper, die oberhalb 20 g liegen, insbesondere oberhalb 35 g, besonders bevorzugt oberhalb 40 bis zu 50 g und höher [Naturkonstante g]. Bevorzugt sind Umwandlungen in molekularen Festkörpern, bei denen eine kristalline Phase in eine andere kristalline Phase überführt wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann ohne Kühlung durchgeführt werden, was den Vorteil hat, dass der apparative Aufbau vereinfacht und die Kosten des Verfahrens gering gehalten werden können. Eine bei längeren Mahlzeiten mögliche Erwärmung der Probe auf Temperaturen oberhalb der Raumtemperatur, d.h. oberhalb 20°C, ggf. bis zu 50°C, üblicherweise auf Temperaturen zwischen 20 und 40°C, insbesondere zwischen 20 und 30°C, kann in Abhängigkeit von den eingesetzten molekularen Festkörpern zu einer schnelleren Induzierung und/oder weiteren Beschleunigung der Phasenumwandlung führen. Dieser Effekt kann zu einer Verkürzung der Verfahrensdauer und somit der Verfahrenskosten führen.

Ein weiterer großer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß keine oder nur geringe Mengen an Lösungsmitteln verwendet werden.

Voraussetzung für die Phasenumwandlung in den molekularen Festkörpern ist, daß mit sehr hohen relativen Geschwindigkeiten der Mahlkörper gearbeitet wird. 30 Besonders wichtig sind hierbei die Stöße zwischen den Mahlkörpern, bei denen hohe Energien auf das Mahlgut übertragen werden. Bei den Prozessen unter tribochemischen Bedingungen werden sehr hohe relative Geschwindigkeiten der Mahlkörper von zum Beispiel 14 m/s und mehr angestrebt und erreicht. Normale

Kugelmühlen arbeiten mit Relativgeschwindigkeiten von meist unter 5 m/s. Die hohen Energien werden innerhalb kurzer Zeit von den Mahlkörpern auf das Probenmaterial bzw. Mahlgut übertragen. Diese Zeiten lassen sich bei Bedarf aus den Relativgeschwindigkeiten oder der Beschleunigung der Mahlkörper ableiten.

- 5 Es wird angenommen, daß das Verfahren der tribochemischen Phasenumwandlung im Wesentlichen auf Prozessen beruht, bei denen hohe kinetische Energien einen wesentlichen Teil der Energieübertragung ausmachen.

$$E_{\text{kin}} = \frac{1}{2} m \cdot v^2 \quad E_{\text{kin}} \text{ kinetische Energie}$$

m Masse Kugel

10 v Geschwindigkeit Kugel

In einer besonders bevorzugten Variante des Verfahrens kann die Phasenumwandlung in den sogenannten „hot spots“ (hot points) der Periode der Plasma-Phase und/oder in der direkt anschließenden post Plasma-Phase stattfinden. Es können sowohl Phasenumwandlungen induziert als auch durch die 15 in den Gitterdefekten gespeicherte Energien beschleunigt werden. Es ist besonders vorteilhaft, wenn die Phasenumwandlung herbeigeführt wird, während die Verbindung bzw. Verbindungen im Wesentlichen als Festkörper vorliegt.

Es wird angenommen, daß das Prinzip des Verfahrens mehr auf der Kollision des Mahlgutes mit den Mahlkörpern als auf Scher- und Reibungskräften beruht, wie es 20 bei gängigen Geräten zur Teilchenzerkleinerung üblich ist. Die Kollision des Mahlgutes mit den Mahlkörpern kann zu Zerkleinerungseffekten und Deformierung der eingesetzten molekularen Festkörper führen. Auch mögliche Effekte, die durch

statischen Druck verursacht werden können, spielen wegen der kurzen Kollisionszeiten keine Rolle bei der Induzierung und/oder Beschleunigung der 25 Phasenumwandlung. In Abhängigkeit vom verwendeten Mahlmaterial und den gewählten Mahlbedingungen - Umdrehungszahl und den sich daraus ergebenden Beschleunigungen der Mahlkörper, die beispielsweise bei der exemplarisch

verwendeten Hoch-Energie-Mühle etwa bis zu 50 g betragen kann - kann ein ausreichender Energieeintrag zur Induzierung und/oder Beschleunigung der 30 Phasenumwandlung erzielt werden. Dabei sind die Umwandlungsbedingungen

(Mühle, Umdrehungszahl, Kugelbeschleunigung, Material der Mahlkörper) so zu wählen, daß der beschriebene Prozeß beobachtet wird.

Gängige Geräte zur Teilchenzerkleinerung, die die hohen kinetischen Energien nicht aufbringen, wie sie durch die High-Energy-Ballmills übertragen werden, sind  
5 beispielsweise Mörser und Pistill, Schlagkreuzmühlen, Kugelmühlen mit Relativgeschwindigkeiten der Mahlkörper von etwa maximal 5 m/s, Schlagprallmühlen mit Relativgeschwindigkeiten von etwa maximal 5 m/s, Luftstrahlmühlen mit Relativgeschwindigkeiten von etwa maximal 5 m/s, Walzenmühlen, Nutscheibenmühlen, Schlagstiftmühlen oder Schlagnasenmühlen  
10 soweit sie dem heutigen Stand der Technik entsprechen.

Besonders bevorzugte Mühlen für die tribochemische Phasenumwandlung gemäß der vorliegenden Erfindung sind Geräte, die unter den Begriff des „High-Energy-Ballmilling“ fallen oder als Hochenergie-Kugelmühlen gelten. Weitere besonders bevorzugte Geräte sind alle die, die vergleichbar hohe mechanische, insbesondere hohe kinetische Energien übertragen können oder bei denen die Bildung der hot points und der post Plasma Phase auftreten können.  
15

Besonders bevorzugte Geräte für die Verwendung für das erfindungsgemäße Verfahren sind all jene Geräte, die als High-Energy-Ballmills oder Hochenergie-Kugelmühlen bezeichnet werden. Weitere bevorzugte Geräte im Sinne der erfindungsgemäßen Verfahren sind die, deren Verfahren im Wesentlichen auf dem gleichen zugrunde liegenden Prinzip wie die genannten Hochenergie-Kugelmühlen basieren. Verstanden werden soll unter dem im Wesentlichen zugrunde liegenden Prinzip, daß überwiegend hohe mechanische Energien, insbesondere hohe kinetische Energien übertragen werden und/oder sich sogenannte hot-spots bilden  
20 in denen eine Art Plasma Phase vorliegt und/oder sich eine post Plasma Phase anschließt.  
25

Planeten-Kugelmühlen, wie zum Beispiel die Pulverisette P7 von Fritsch, Schüttelkugel-Mühlen wie die Spex Mixer Mill 2000 aber auch die horizontalen Rotor-Kugelmühlen, sind zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens  
30 besonders geeignet. Die Nennung der Mühlen ist nicht abschließend und lediglich beispielhaft zu verstehen.

Als Mahlkörper (Mahlbecher und/oder Mahlkugeln) sind besonders solche geeignet, die aus Sinterkorund (Dichte > 3.8 g/cm<sup>3</sup>), Zirkonoxid (Dichte 5.7 g/cm<sup>3</sup>), rostfreiem

Stahl (Dichte 7.8 g/cm<sup>3</sup>), gehärtetem Stahl (Dichte 7.93 g/cm<sup>3</sup>), Wolframkarbid (Dichte 14.89//14.7 g/cm<sup>3</sup>) bestehen sowie aus Materialien, die über eine ausreichende Härte und/oder Dichte verfügen, um den gewünschten Effekt im erfindungsgemäßen Verfahren zu erzielen, beispielsweise seien hier Legierungen, faserverstärkte Keramiken, oder Aluminium genannt. Besonders bevorzugte Mahlkörper verfügen über hohe Massen, bevorzugt wird die hohe Masse über hohe Dichten des Materials und/oder ein erhöhtes atomares Gewicht erreicht. Die Nennung der Mahlkörper und ihrer Materialien ist in diesem Sinne nicht als abschließend zu verstehen.

- 10 Besonders bevorzugt sind kurze Mahldauern, um eine Zerkleinerung des Mahlgutes auszuschließen und/oder den Temperatureffekt zu minimieren, wenn eine Erwärmung der Probe unerwünscht ist. Dies kann beispielsweise bei leicht zersetzbaren oder gegenüber Wärme empfindlichen Substanzen sinnvoll sein. Ist eine Erwärmung der Probe unerwünscht, so kann der Energieeintrag in Abhängigkeit von einem bestimmten Temperatureintrag erfolgen. Eine Abstimmung des Temperaturintervalls kann beispielsweise wie folgt sein: bei -200°C bis -100°C und 25 bis 50 g, -100°C bis 0°C und 25 bis 50 g oder 0°C bis 15°C und 25 bis 50 g. Kurze Mahldauern liegen im Bereich bis zu 60 Minuten, wobei die Mahldauer auch durch eine Intervallschaltung unterbrochen werden kann. Es sind aber auch längere Mahldauern von über 60 Minuten bis hin zu 48 Stunden denkbar, wobei Mahldauern von wenigen Minuten bis hin zu 10 Stunden bevorzugt sind. Auch bei erhöhten Mahldauern kann es sinnvoll sein, die gesamte Mahldauer in Intervallen durchzuführen.

25 Das Verhältnis der Mahlkörper (Kugeln oder Körper) zur Probenmenge kann von 100 : 1 bis 50 : 1 betragen. Für eine ökonomische Verfahrensführung ist es zweckmäßig, das Verhältnis von Mahlkörper zu Proben unterhalb von 10 : 1, insbesondere kleiner als 5 : 1, bevorzugt kleiner als 2 : 1 und besonders bevorzugt bis zu 1 : 10, einzustellen. Bei den letztgenannten Verhältnissen ist die Raum-Zeit-Ausbeute je Verfahrensansatz besonders hoch.

- 30 Es kann vorteilhaft sein, Temperaturprogramme einzusetzen, so daß die Durchführung der Phasenumwandlung bei vorgewählten Temperaturbedingungen, beispielsweise auch bei konstanter Temperatur ermöglicht wird. Im einfachsten Fall kann dies beispielsweise durch eine Intervallschaltung erfolgen. Auch in solchen Fällen sind Energieinträge ab 35 g, insbesondere über 40 g und bevorzugt bis zu 35 50 g und höher bevorzugt.

Des Weiteren kann es zweckmäßig sein, die Atmosphäre über dem Mahlgut nach Bedarf einzustellen. Beispielsweise seien definierte Feuchten oder definierte Atmosphären aus Lösungsmitteldämpfen oder eines Gases, Inertgases sowie Mischungen dieser genannt. Besonders zweckmäßig ist auch das Arbeiten unter verschiedenen Drücken, wie beispielsweise bei erhöhten Drücken oder auch mit Unterdrücken, d.h. unter Anlegen eines Vakuums. Es ist für den Fachmann naheliegend, daß sowohl die Temperaturlösung als auch die Atmosphäre bzw. die Drücke - erhöhter Druck oder Vakuum - auf die Verfahren im Einzelnen abzustimmen sind. Auch hier ist es bevorzugt, einen Energieeintrag ab 35 g, insbesondere über 40 g und bevorzugt bis zu 50 g und höher zu wählen.

Besonders bevorzugte Lösungsmittel, Lösungsmitteldämpfe oder Gase zur Einstellung einer Atmosphäre sind H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>, Argon, N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, Kohlenwasserstoffe, Chlorkohlenwasserstoffe, Alkohole (Methanol, Ethanol, Propanol), Ketone, Ester, Ether, Amine, Amide, Halogene, HBr, HCl, HJ. Ganz allgemein können Verbindungen, die in die Gasphase überführt werden können, verwendet werden sowie Mischungen dieser.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann kontinuierlich, semi-kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden. Es ist dem Fachmann bekannt, daß die vorgenannten Verfahrensparameter individuell für jedes Verfahren aufeinander abgestimmt werden.

Es wird angenommen, daß die Phasenumwandlung in den sogenannten „hot spots“ (hot points) der Periode der Plasma Phase und/oder in der direkt anschließenden post Plasma Phase statt findet. Die Phasenumwandlung kann auch durch eines der vorgenannten Ereignisse induziert werden und insgesamt über einen längeren Zeitraum ablaufen oder auch durch das Ereignis beschleunigt werden. Weiterhin können die Phasenumwandlungen an den Grenzflächen der molekularen Festkörper induziert werden; die Phasenumwandlung kann dann beispielsweise durch Wanderung durch den Festkörper forschreiten. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können auch Gleichgewichte zwischen Phasen molekularer Festkörper eingestellt werden. Die Umwandlung einer Phase in eine weitere Phase, wobei weitere intermediäre Phasen durchlaufen werden können, ist ebenfalls möglich. In einer besonders bevorzugten Variante wird der gesamte Festkörper im Wesentlichen einheitlich in eine Phase umgewandelt. Dies schließt nicht aus, daß die Festkörper über die, für sie allgemein bekannten Defekte verfügen können. Üblicherweise wird die Phasenumwandlung herbeigeführt,

während die Ausgangsverbindung im Wesentlichen als Festkörper vorliegt. In der Regel wird die Temperatur nicht reguliert.

Ferner wird angenommen, dass das erfindungsgemäße Verfahren die schwachen zwischenmolekularen Wechselwirkungen beeinflusst. Dies können beispielsweise Wasserstoffbrückenbindungen oder weitere Intermolekulare Wechselwirkungen sein, die auf Dipol-Dipol- oder Van-der-Waals-Wechselwirkungen beruhen. Als Phasenumwandlungen sollen keine klassischen Reaktionen bzw. Synthesen, bei denen beispielsweise kovalente Bindungen gebrochen und/oder neu gebildet werden, verstanden werden. Erfindungsgemäß sind auch jene Umwandlungen von molekularen Festkörpern umfasst, die auf einer Umwandlung beruhen, die sich auf Verfahrensführungen in einer definierten Atmosphäre basieren.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auf organische oder anorganische Moleküle angewendet werden, zu denen auch die Makromoleküle zählen. Es können auch Mischungen aus anorganischen und organischen Molekülen eingesetzt werden.

Molekulare Festkörper sind nicht beschränkt auf monomolekulare Festkörper, sie erstrecken sich auch auf Co-Kristalle, d.h. auf Festkörper aus dem Bereich des Crystal-engineerings, wobei Festkörper aus dem Bereich des Crystal-engineerings, wie oben beschrieben, vorliegen können. Des Weiteren sind unter molekularen Festkörpern auch jene zu verstehen, die Lösungsmittel im Kristallgitter eingeschlossen haben, sei es statistisch, als Addukte oder stöchiometrisch auf festen Gitterplätzen.

Die im Wesentlichen aus organischen und/oder anorganischen Molekülen sowie aus möglichen Mischungen bestehenden Festkörper sind beispielsweise synthetische oder natürliche, arzneiliche und/oder kosmetische Wirk-, Hilfsstoffe, Lebensmittelzusatzstoffe, Pigmente, Farbstoffe, Imprägnierungsmittel, Antioxidantien, Konservierungsmittel; molekulare Festkörper, die in Waschmitteln Anwendung finden, Detergentien, Tenside; Substanzen, die für die Datenspeicherung verwendet werden oder beispielsweise molekulare Magnete. Als Wirkstoffe aus dem Bereich des Pflanzenschutzes gelten insbesondere Fungizide, Pestizide, Insektizide etc.

Grundsätzlich kommen für das erfindungsgemäße Verfahren alle molekularen Festkörper in Frage, die in wenigstens zwei verschiedenen Phasen, davon wenigstens einer kristallinen Phase, vorliegen können.

5 Auch Mischungen organischer und anorganischer Verbindungen können im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden sowie Komplexe, Salze, Co-Kristalle, Mischphasen oder Mischkristalle aus ihnen.

10 Zweckmäßig ist auch die Verwendung von Mischungen aus molekularen Festkörpern und Hilfsstoffen. Als Hilfsstoffe sind insbesondere die in der pharmazeutischen Industrie verwendeten Hilfsstoffe sowie alle Hilfsstoffe, die in der späteren Weiterverarbeitung der molekularen Festkörper eine Rolle spielen können zu verstehen. Vorteilhaft kann es beispielsweise sein, direkt eine fertige Formulierung aus molekularen Festkörpern und Hilfsstoffen dem Verfahren zu unterwerfen und anschließend zu verpressen.

15 Grundsätzlich sind Umwandlungen bevorzugt, die einen Gehalt des angestrebten molekularen Festkörpers bereitstellen, um den gewünschten Effekt im jeweiligen Fall zu erzielen.

20 Des Weiteren sind Verfahren bevorzugt, bei denen eine Phasenumwandlung oder Phasenumwandlungen zwischen polymorphen Modifikationen stattfindet. Besonders bevorzugt sind dabei Umwandlungsgrade von wenigstens 80% bezogen auf die Gesamtheit der ursprünglichen Phasen. Der Grad der Umwandlung kann beispielsweise durch Röntgenpulverdiffraktometrie bestimmt werden.

25 Es können aber auch amorphe, glasartige Phasen im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt und in kristalline Phasen umgewandelt werden. Angestrebt werden Kristallinitäten von über 80% in den molekularen Festkörpern. Besonders bevorzugt ist die Generierung nur einer einzigen polymorphen Modifikation.

Ausführungsvarianten der erfindungsgemäßen Verfahren ermöglichen auch die Umwandlung von nicht phasenrein vorliegenden Modifikationen in phasenreine Modifikationen.

30 Die über die erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Polymorphe, Hydrate und/oder Addukte können aus wenigstens einer organischen oder anorganischen

Verbindung bestehen aber auch aus einer Vielzahl von Verbindungen, wie dies beispielsweise in Solvaten, Co-Kristallen, Komplexen, Salzen, Mischkristallen der Fall sein kann.

Die molekularen Festkörper, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich sind, können beispielsweise Verwendung bei der Herstellung eines Arzneimittels finden. Die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist hier von Vorteil, da es eine lösungsmittelfreie Herstellung ermöglicht.

Eine Forderung, die viele Arzneimittel erfüllen müssen/sollten, ist beispielsweise, daß sie im Wesentlichen lösungsmittelfrei vorliegen. Ein wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß Solvate, Lösungsmittel-Addukte oder Hydrate der Wirkstoffe, die aus einem vorherigen, beispielsweise aufreinigenden Kristallisationsschritt erhalten werden, nun in eine stabile lösungsmittel- und hydratfreie polymorphe Modifikation überführbar sind. Gerade für diesen Anwendungszweck erweist es sich als besonders vorteilhaft, wenn eine definierte Atmosphäre, Luftfeuchtigkeit oder Vakuum/erhöhter Druck unter Temperaturführung des Verfahrens vorgegeben werden.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln ist besonders vorteilhaft, daß eine spätere Phasenumwandlung bei der Homogenisierung, der Kompaktierung, der Granulierung oder beispielsweise beim Tablettenpressen der pharmazeutischen Formulierungen sehr unwahrscheinlich wird und somit die vorgegebene Produktspezifizierung, wie zum Beispiel ihre Bioverfügbarkeit gewährleistet werden kann, wenn erfindungsgemäß erhaltene Wirkstoffe eingesetzt werden. Zusätzlich kann in vielen Fällen sicherlich eine Homogenisierung oder Mahlung der Verbindung entfallen.

Weitere sehr vorteilhafte Aspekte der erfindungsgemäßen Vorgehensweise sind hohe Raum-Zeit-Ausbeuten sowie hohe absolute Ausbeuten. Ein wesentliches und besonders günstiges Merkmal vieler molekularer Festkörper, die dem erfindungsgemäßen Verfahren unterworfen wurden, ist ihre erhöhte Dichte gegenüber dem Ausgangsmaterial. Es ist besonders erwünscht molekulare Festkörper mit der größten Dichte zu isolieren.

Es wird angenommen, daß für die Beispiele, bei denen der Dichteunterschied genügend groß ist und die Stärke aller inter- und intramolekularen Wechselwirkungen möglicherweise die Phasenumwandlung nicht dominiert, die

dichteren Packungen ausgebildet werden, wenn gleichzeitig ein ausreichender Energieeintrag stattfindet.

Möglich ist auch die Umwandlung von Solvaten oder Lösungsmitteladdukten in stabile Hydrate der entsprechenden Verbindungen. Dies kann durch eine abgestimmte Prozessführung ermöglicht sein; bei der beispielsweise zunächst ein Vakuum angelegt wird und anschließend eine bestimmte Feuchte, wahlweise in Verbindung mit einer Temperaturführung, vorgegeben wird. In einer besonders bevorzugten Variante wird die Temperatur nicht reguliert.

Möglich ist ferner auch die Umwandlung von Solvaten oder Lösungsmitteladdukten in andere Solvate oder Lösungsmitteladdukte der entsprechenden Verbindungen, die beispielsweise stabiler oder pharmakologisch unbedenklicher sind. Dies kann durch eine abgestimmte Prozessführung, bei der beispielsweise zunächst ein Vakuum angelegt wird und anschließend bestimmte Lösungsmitteldämpfe oder Mischungen dieser mit Lufteuchtigkeit, wahlweise in Verbindung mit einer Temperaturführung, vorgegeben werden, ermöglicht sein.

Möglich ist weiterhin die Umwandlung von Solvaten oder Lösungsmitteladdukten in stabile lösungsmittelfreie molekulare Festkörper der entsprechenden Verbindungen. Dies kann durch eine abgestimmte Prozessführung, bei der beispielsweise zunächst ein Vakuum angelegt wird und/oder anschließend eine bestimmte Atmosphäre vorgegeben wird, die die Entfernung der Lösungsmittelmoleküle ermöglicht, wahlweise kann dies in Verbindung mit einer Temperaturführung, vorgesehen sein. Als Atmosphären sind Gase (Inertgase) und Lösungsmitteldämpfe sowie Mischungen dieser bevorzugt. Besonders bevorzugt sind N<sub>2</sub>, Argon, CO<sub>2</sub>, Luft.

Für die erfindungsgemäß erhaltenen Feststoffe kommt z.B. die Verwendung der erfindungsgemäß hergestellten polymorphen Modifikationen als Wirkstoff, Hilfsstoff, Pigment, Farbstoff, magnetisches Material, optisch aktives Material, Hochenergetische Material, waschaktives Detergents, Speichermedium oder Lebensmittelzusatzstoff in Frage.

Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß eine verlustfreie oder fast verlustfreie Prozessführung mit geringeren Produktionskosten ermöglicht wird. Das Verfahren ist wesentlich umweltfreundlicher als lösungsmittelabhängige Phasenumwandlungen.

Des Weiteren sind auch mit diesen Verfahren hohe Durchsätze möglich. Heutzutage sind bereits Geräte erhältlich, die ein Fassungsvermögen von bis zu 400 L aufweisen, aber auch größere Kapazitäten sind denkbar.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration exemplarisch durchgeföhrter Phasenumwandlungen an exemplarisch ausgewählten Verbindungen. Sie sind lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweisen zu verstehen, ohne die Erfindung auf deren Inhalt zu beschränken.

Der Nachweis der jeweiligen Modifikation/Form wurde mit der Röntgenpulverdiffraktometrie geföhrt: Röntgendiffraktometer: SToe STADI P Transmissionsdiffraktometer, CuK $\alpha$ : 1.54060 Å, linearer ortsempfindlicher Detektor, Messbereich 5-40°2Theta, Schrittweite 0.01°2Theta, Messzeit 960 sec/step.

Beispiel 1:

2-Sulfanilamido-4-methylpyrimidin, INN: Sulfamerazin: Sulfamerazin wird als Kombinationspräparat zusammen mit Trimethoprin als Antibiotikum verabreicht. Das Sulfonamid greift in die Synthese der Folsäure ein und verdrängt dort die p-Aminosäure. Dadurch hemmt es kompetitiv den ersten Schritt der Folsäurebildung der Bakterien. Diese Störung unterbindet die Vermehrung der Bakterien.

Vom Sulfamerazin sind bisher zwei polymorphe Modifikationen in der Literatur bekannt. Die Form 1 mit der Elementarzelle Pn2<sub>1</sub>a besitzt einen Schmelzpunkt von etwa 235 °C. Die Form 2 besitzt die Elementarzelle Pbca und wandelt sich bei etwa 170 °C in die stabilere Form 1 um. Von beiden polymorphen Formen ist bekannt, daß sie beim Mahlen keine Umwandlung in eine andere Phase durchlaufen. Die Dichte der Form 1 wird mit 1.35 g/cm<sup>3</sup> angegeben und die der Form 2 mit 1.43 g/cm<sup>3</sup>.

Die Form 2 ist bevorzugt, da sie das Sufamerazin besser freisetzt und weniger hygrokopisch ist. Allerdings kann die Form 2 nur aus unerwünschten Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Acetonitril oder einer Mischung aus Wasser und Acetonitril, in akzeptablen Kristallisationszeiten erhalten werden. In großtechnischen Prozessen werden bisher Bedingungen eingehalten, die nur zur Bildung der Form 1 führen.

Das Sulfamerazin der Form 1 konnte als Feststoff vollständig in die Form 2 umgewandelt werden. Nachgewiesen wurde die Umwandlung über die Röntgenpulverdiffraktometrie.

Hoch-Energie-Mühle: Model Fritsch Pulverisette 7;

- 5 Mahlbecher: gehärteter Stahl, Volumen 10 ml;  
Kugeln: gehärteter Stahl, 8 g/je Kugel, 4 Kugeln je 10 ml Mahlbecher (1.1-1.4)  
Umdrehungen: 800 Umdrehungen/min  
Substanzmenge: 1.0 g Versuche 1.1, 1.2, 1.3 und 1.4;  
10 10.0 g Versuche 1.5, 1.6, 7 Kugeln in 40 ml Mahlbecher  
15.0 g Versuch 1.7, 2 Kugeln ca. 7.43 in 40 ml Mahlbecher.

Zeit: siehe jeweilige Versuche

Temperaturführung: ohne Temperaturführung

1.1 Es wurden 1.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 (Figur 1.1.a) unter normaler Atmosphäre für 1 Stunde bei 800 Umdrehungen/min gemahlen. Erhalten wurde eine nahezu vollständige Umwandlung der Form 1 in die erwünschte Form 2, siehe Figur 1.1.b.

1.2 Es wurden 1.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 (Figur 1.2.a) unter normaler Atmosphäre für 5 Minuten bei 800 Umdrehungen/min gemahlen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt deutlich verbreiterte Reflexe, die sich jedoch noch der Form 1 zuzuordnen sind, siehe Figur 1.2.b.

1.3 Es wurden 1.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 unter normaler Atmosphäre für 15 min Minuten bei 800 Umdrehungen/min gemahlen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt sehr breite Reflexe, die auf einen erhöhten Anteil an amorphen Anteilen hinweisen. Die beobachteten Reflexe sind jedoch noch der Form 1 zuzuordnen.

1.4 Es wurden 1.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 (Figur 1.3.a) unter normaler Atmosphäre für 30 min Minuten bei 800 Umdrehungen/min gemahlen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt sehr schmale Reflexe, die alle der Form 2 zuzuordnen sind, siehe Figur 1.3. b.

- 30 Ein Vergleich der Ergebnisse des Beispiels 1.1 mit dem des Beispiels 1.3 zeigt, daß durch eine verlängerte Verfahrensdauer nur eine Verbreiterung der Reflexe der

Form 2, die auf eine Abnahme der Kristallinität der Probe zurückzuführen ist, bewirkt wird.

1.5: Es wurden 10.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 unter normaler Atmosphäre für 15 Minuten bei 800 Umdrehungen/min gemahlen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt sehr breite Reflexe, die auf einen erhöhten Anteil an amorphen Anteilen hinweisen. Die beobachteten Reflexe sind die der Form 1.

1.6 10.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 wurden unter normaler Atmosphäre für 30 min Minuten bei 800 Umdrehungen/min gemahlen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt sehr schmale Reflexe, die alle der Form 2 zuzuordnen sind, siehe Figur 1.4.

1.7 15.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 wurden unter normaler Atmosphäre für 120 und 180 min Minuten bei 800 Umdrehungen/min mit 2 Kugeln gemahlen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt die Bildung der Form 2.

Wird die Probe bis zu einer Gesamtmahdauer von 60 Minuten weiter vermahlen, so werden wieder die gemessenen Reflexe der Form 2 breiter.

Beispiel 2:

20 5-Acetamido-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonamid, INN: Acetazolamid: Die Sulfonamidgruppe des Wirkstoffes ist essentiell für seine Wirkung als Carboanhydrasehemmer und bewirkt damit vor allem eine vermehrte Ausscheidung von Wasser und Salzen über die Nieren. Gelegentlich wird es als Zusatzepileptikum bei schwerbehandelbarer Epilepsie eingesetzt.

25 Bekannte polymorphe Formen des Acetazolamid sind die Modifikation 1 mit der Elementarzelle P<sub>2</sub>1/n und die Modifikation 2 mit der Elementarzelle P1. Obwohl die Modifikation 1 bei Raumtemperatur die metastabile Phase darstellt, wandelt sie sich über einen langen Zeitraum nicht um. Die Modifikation 2 ist die bei Raumtemperatur thermodynamisch stabile. Die Modifikation 1 kann über Erhitzen der Modifikation 2 erhalten werden, die sich bei 120-148 °C in diese umwandelt. Aus der Literatur (U. 30 Griesser, A. Burger, K. Brandstätter; J. Pharm. Sciences, 1997, 86(3), 352-358) ist

bekannt, daß sich die Modifikation 1 nicht wieder durch Aufgeben von mechanischem Stress in Form von Mahlen oder Druck sowie ihrer Lagerung innerhalb eines Zeitraums von über 5 Jahren in die Modifikation 2 zurückumwandelt. Auch die Umwandlung der Modifikation 2 in die Modifikation 1 unter mechanischem Stress wurde bisher nicht beobachtet, obwohl die Modifikation 1 gegenüber der Modifikation 2 über eine größere Dichte verfügt (Modifikation 1: 1.77 g/cm<sup>3</sup>; Modifikation 2: 1.749/1.751 g/cm<sup>3</sup>).

Es konnte eine nahezu vollständige Umwandlung der Modifikation 2 in die Modifikation 1 induziert werden. Nachgewiesen wurde die Umwandlung über die Röntgenpulverdiffraktometrie.

Hoch-Energie-Mühle: Model Fritsch Pulverisette 7;  
Mahlbecher: gehärteter Stahl, Volumen 10 ml;  
Kugeln: gehärteter Stahl, 8 g/je Kugel, 4 Kugeln je 10 ml Mahlbecher  
Umdrehungen: 800 Umdrehungen/min Versuche 2.1, 2.2  
15 400 Umdrehungen/min Versuche 2.3  
Substanzmenge: 1.0 g  
Zeit: siehe jeweilige Versuche

2.1 Es wurden 1.0 g der Modifikation 2 des Acetazolamids (Figur 2.1.a) für 1 Stunde dem Verfahren bei 800 Umdrehungen/min unterworfen. Isoliert wurde das 20 nahezu vollständig in die Modifikation 1 umgewandelte Acetazolamid, siehe Figur 2.1.c.

2.2 Es wurden 1.0 g der Modifikation 2 des Acetazolamids (Figur 2.1.a) für 5 Minuten bei 800 Umdrehungen/min dem Verfahren unterworfen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt sehr breite Reflexe, die auf einen erhöhten 25 Anteil an amorphen Anteilen hinweisen. Die beobachtete Reflexe sind der eingesetzten Modifikation 2 zuzuordnen, siehe Figur 2.2.b.

2.3 Wie Versuch 2.2, jedoch wurde das Acetazolamids für 30 Minuten bei 800 Umdrehungen/min dem Verfahren unterworfen. Bei einer Behandlungszeit von 30 min wird die Modifikation 1 isoliert, siehe Figur 2.2.b; Figur 2.2.a vor dem 30 Vermahlen (Modifikation 2).

- 2.4 Wie Versuch 2.2, jedoch wurde das Acetazolamids für 45 Minuten bei 800 Umdrehungen/min dem Verfahren unterworfen. Bei dieser Behandlungszeit wird ebenfalls die Modifikation 1 isoliert, hier sind die beobachteten Reflexe jedoch etwas schmäler als bei einer Behandlungszeit von 30 min.
- 5 2.5 Es wurden 1.0 g der Modifikation 2 des Acetazolamids (Figur 2.3.a) für 30 Minuten bei 400 Umdrehungen/min dem Verfahren unterworfen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt sehr breite Reflexe, die auf einen erhöhten Anteil an amorphen Anteilen hinweisen. Die beobachtete Reflexe sind der eingesetzten Modifikation 2 zuzuordnen, siehe Figur 2.3.b.
- 10 2.6 Wie Versuch 2.5 , jedoch wurde das Acetazolamids für 60 Minuten bei 400 Umdrehungen/min dem Verfahren unterworfen. Auch unter diesen Bedingungen wird keine Phasenumwandlung beobachtet.
- Beispiel 3:
- 15 Chlorpropamid: Chlorpropamid ist ein Arzneimittel gegen Diabetes mellitus (Antidiabetikum) und gehört zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe. Die Sulfonamidgruppe des Chlorpropamid ist essentiell für seine Wirkung als Carboanhydrasehemmer. Die Wirkung des Arzneimittels beruht auf einer erhöhten Freisetzung von Insulin, welches seinerseits den Blutzuckerspiegel senkt.
- 20 Kommerziell ist Chlorpropamid als Form A erhältlich. Die metastabile Form C hingegen kann durch Erhitzen der Form A über einen Zeitraum von 3 Stunden bei 115 °C erhalten werden. Aus K. Morris et al ist bekannt, daß die Form A unter keiner der aufgeführten mechanischen Belastungen detektierbare Phasenumwandlungen zeigt. Wohingegen die Form C, wenn sie den mechanischen Belastungen unterworfen wird, eine teilweise Phasenumwandlung in 25 die Form A aufweist.
- Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann die Form A zum Teil in die Form C überführt werden und die Form C vollständig in die Form A.
- 30 Hoch-Energie-Mühle: Model Fritsch Pulverisette 7;  
Mahlbecher: gehärteter Stahl, Volumen 10 ml;  
Kugeln: gehärteter Stahl, 8 g/je Kugel, 4 Kugeln je 10 ml Mahlbecher

Umdrehungen: 800 Umdrehungen/min

Substanzmenge: 1.0 g

Zeit: siehe jeweilige Versuche

- 5        3.1 Chlorproamid Form A (Figur 3.1.a) wurde über einen Zeitraum von 1 Stunde unter den aufgeführten Bedingungen behandelt. Zusätzlich zu einer deutlichen Verbreiterung der Reflexe kann eine teilweise Umwandlung in die Form C beobachtet werden, siehe Figur 3.1.b.
- 10      3.2 Chlorproamid Form C (Figur 3.2.a) wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten unter den aufgeführten Bedingungen vermahlen. Zusätzlich zu einer deutlichen Verbreiterung der Reflexe kann eine deutlich erkennbare beginnende Umwandlung in die Form A beobachtet werden, siehe Figur 3.2.b.
- 15      3.3 Chlorproamid Form C (Figur 3.3.a) wurde über einen Zeitraum von 60 Minuten unter den aufgeführten Bedingungen vermahlen. Die Probe hat sich vollständig in die Form A umgewandelt, siehe Figur 3.3.b.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Induzierung und/oder Beschleunigung wenigstens einer Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern, dadurch gekennzeichnet, daß der molekulare Festkörper einer tribochemischen Behandlung unterworfen wird.

5           2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Phasenumwandlung im Wesentlichen mittels Übertragung hoher mechanischer Energien erreicht wird.

10          3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Phasenumwandlung im Wesentlichen mittels Übertragung hoher kinetischer Energien erreicht wird

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Umwandlung in eine kristalline Phase handelt.

15          5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Phasenumwandlung an den Grenzflächen des Festkörpers induziert wird.

20          6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umwandlung zwischen zwei polymorphen Modifikationen stattfindet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umwandlung aus einer amorphen oder glasartigen Phase in eine oder mehrere kristalline Phasen stattfindet.

25          8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein nicht phasenrein vorliegender Festkörper in eine phasenreine Modifikation umgewandelt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Festkörper organische Moleküle enthalten bzw. organischen Ursprungs sind.

5 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Festkörper Mischungen anorganischer und organischer Moleküle sind.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine semi-kontinuierliche Prozessführung erfolgt.

10 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es unter einer definierten Atmosphäre erfolgt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es unter einem definierten Druck erfolgt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß es unter Temperaturführung erfolgt.

15 15. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß der Festkörper nach der Phasenumwandlung über eine größere Dichte verfügt.

16. Verwendung von Hochenergie-Mühlen zur Durchführung von Phasenumwandlungen nach einem Verfahren der vorgenannten Ansprüche.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE2005/000098

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 B01D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 03, 28 April 1995 (1995-04-28) & JP 06 345992 A (MITSUBISHI PAPER MILLS LTD), 20 December 1994 (1994-12-20) abstract ----- WO 96/10539 A (THE AUSTRALIAN NATIONAL UNIVERSITY; KACZMAREK, WIESLAW, ALEXANDER; NIN) 11 April 1996 (1996-04-11) page 3, lines 2-19 ----- A PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 13, 30 November 1998 (1998-11-30) & JP 10 221871 A (KONICA CORP), 21 August 1998 (1998-08-21) abstract -----	1-6,8,9, 11-16  1-8, 11-16  1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex

\* Special categories of cited documents

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 July 2005

Date of mailing of the international search report

27/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Haderlein, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE2005/000098

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
JP 06345992	A 20-12-1994	NONE			
WO 9610539	A 11-04-1996	AU 3600495 A	26-04-1996	WO 9610539 A1	11-04-1996
		EP 0802886 A1	29-10-1997	JP 10506365 T	23-06-1998
JP 10221871	A 21-08-1998	JP 2981994 B2	22-11-1999		

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2005/000098

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprustoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 B01D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprustoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 1995, Nr. 03, 28. April 1995 (1995-04-28) & JP 06 345992 A (MITSUBISHI PAPER MILLS LTD), 20. Dezember 1994 (1994-12-20) Zusammenfassung -----	1-6, 8, 9, 11-16
X	WO 96/10539 A (THE AUSTRALIAN NATIONAL UNIVERSITY; KACZMAREK, WIESLAW, ALEXANDER; NIN) 11. April 1996 (1996-04-11) Seite 3, Zeilen 2-19 -----	1-8, 11-16
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 1998, Nr. 13, 30. November 1998 (1998-11-30) & JP 10 221871 A (KONICA CORP), 21. August 1998 (1998-08-21) Zusammenfassung -----	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  
 \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  
 \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  
 \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
 \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist  
 \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden  
 \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist  
 \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
---	---

19. Juli 2005

27/07/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax. (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Haderlein, A

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2005/000098

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 06345992	A 20-12-1994	KEINE	
WO 9610539	A 11-04-1996	AU 3600495 A WO 9610539 A1 EP 0802886 A1 JP 10506365 T	26-04-1996 11-04-1996 29-10-1997 23-06-1998
JP 10221871	A 21-08-1998	JP 2981994 B2	22-11-1999